# Disfunção Ventricular e Insuficiência Cardíaca em Pacientes Submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

***Ventricular Dysfunction and Heart Failure in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant***

*Katia Regina Medeiros Luz,[1] Beatriz da Silva Costa Cortizo,[2] Maria Claudia Rodrigues Moreira[1,3,4]*

*DASA Complexo Hospitalar de Niterói – Unidade de Internação Cardiológica,[1] Niterói, RJ – Brasil*

*DASA Hospital 9 de Julho – Cardiologia,[2] São Paulo, SP – Brasil*

*Instituto Nacional de Câncer,[3] Rio de Janeiro, RJ – Brasil*

*Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro,[4] Rio de Janeiro, RJ – Brasil*

Há muito tempo, sabe-se que o uso de ciclofosfamida para regimes de condicionamento em transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) pode causar cardiotoxicidade.[1] Na cardio-oncologia, temos aprendido que a melhor conduta é identificar os riscos de cardiotoxicidade e, se possível, minimizá-los antes da exposição. Vários fatores contribuem para definir os riscos de toxicidade cardiovascular, incluindo o tipo de transplante, a idade no transplante, e presença de hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia, e tabagismo atual. Condições cardiovasculares pré-existentes não controladas, tais como fibrilação ou *flutter* atrial, doença do nó sinusal, arritmias ventriculares, doença arterial coronariana, doenças valvares e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida também podem contribuir para a cardiotoxicidade. Assim, é importante conhecer a gravidade da doença no momento do transplante, e a probabilidade de recidiva, o que pode estar relacionado com maior exposição a outros quimioterápicos cardiotóxicos e a radioterapia antes do TCTH.

Há dois principais tipos de TCTH: (1) transplante autólogo, em que o paciente recebe suas próprias células progenitoras, e a cardiotoxicidade é principalmente atribuída aos efeitos tóxicos diretos do regime de condicionamento; e (2) transplante alogênico, em que o paciente recebe células de outro indivíduo que pode ser totalmente ou parcialmente compatível. O transplante alogênico apresenta um risco maior de cardiotoxicidade, uma vez que, além dos efeitos tóxicos do regime de condicionamento, existem efeitos indiretos pela liberação de citocinas na doença do enxerto contra o hospedeiro e possível cardiotoxicidade direta pela infiltração de células T do doador ao miocárdio e subsequente inflamação, levando à disfunção cardíaca.[2] O TCTH tem seis estágios como apresentado na Figura 1: pré-transplante, fase de condicionamento (em que o paciente recebe quimioterapia e frequentemente radioterapia para eliminar a medula óssea do receptor), infusão, aplasia, recuperação, e fase pós-transplante. No pré-transplante, o cardio-oncologista deve realizar uma avaliação abrangente dos fatores de risco para cardiotoxicidade. História clínica e exame físico, eletrocardiograma, exames laboratoriais incluindo troponina T e peptídeo natriurético tipo B (BNP) (ou fragmento N-terminal do BNP), radiografia do tórax ou, preferencialmente, tomografia computadorizada do tórax, ecocardiograma com *strain* e espirometria são essenciais para uma avaliação apropriada.[3] Alterações no ritmo e hemodinâmicas na fase de infusão têm sido descritas, desde alterações rápidas e benignas como taquicardia ou bradicardia sinusal, hipotensão ou hipertensão, a condições mais graves como bloqueio atrioventricular. Tais alterações parecem ser causadas pelo dimetil dissulfeto, um crioprotetor, mas não existem dados suficientes que corroboram essa hipótese.[4] Muitas complicações infecciosas podem ocorrer na fase de aplasia, tais como miocardite por reativação viral e cardiomiopatia induzida por sepse. O diagnóstico diferencial entre essas condições e cardiotoxicidade pode ser um desafio.

Fatores de risco cardiovasculares, exposição a agentes cardiotóxicos, doses altas cumulativas (antracicilinas $\geq$250mg/m$^2$), quimioterapia administrada durante o condicionamento (raramente usada) com ou sem radiação, contribuem de maneira sinérgica para morbidade e mortalidade cardiovascular. Estresse oxidativo, ciclo de complexos de ferro e variantes genéticas têm sido sugerido como mecanismos. A probabilidade de se desenvolver insuficiência cardíaca é duas vezes maior em mulheres que em homens. Eventos adversos cardíacos têm sido atribuídos a diferentes componentes do TCTH, como radioterapia ablativa do corpo todo combinada com um regime de condicionamento com múltiplos fármacos.[5]

A insuficiência cardíaca congestiva é geralmente considerada uma complicação em longo prazo do TCTH, porém, a disfunção ventricular também pode ocorrer em curto prazo. A insuficiência cardíaca de início precoce ocorre em aproximadamente 0,4% a 2,2% dos pacientes, ocorrendo em até 100 dias após TCTH alogênico e nos primeiros quatro dias após infusão de ciclofosfamida.[2,6] Foi definida como uma diminuição na função ventricular esquerda uma redução $\geq$10% da função basal, e $\leq$53% após TCTH, independentemente da função ventricular esquerda basal, avaliada antes da primeira sessão de quimioterapia.

## Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Cardiotoxicidade; Transplante; Medula Óssea

**Correspondência: Katia Regina Medeiros Luz** •
Complexo Hospitalar de Niterói – Unidade de Internação Cardiológica – Rua La Salle 12. CEP 24020-096, Centro, Niterói, RJ – Brasil
E-mail: krmluz@gmail.com
Artigo recebido em 21/11/2022; revisado recebido em 20/12/2022; aceito em 19/01/2023

**DOI:** https://doi.org/10.36660/abchf.20220090

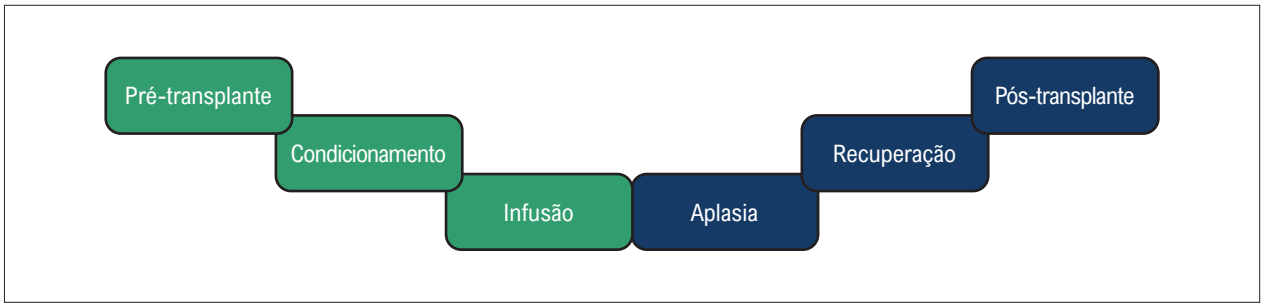


**Figura 1 –** *Estágios do transplante de células tronco hematopoiéticas.*

A incidência de insuficiência cardíaca congestiva em cinco anos relatada foi de 4,8%, aumentando para 9,1% em 15 anos. O TCTH é normalmente contraindicado a pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 35%, principalmente pela associação entre fração de ejeção pré-transplante e desfechos em curto prazo.[7] Doença cardiovascular, salvo se muito grave, não deve ser contraindicação para TCTH e pode ser tratada por uma equipe multidisciplinar antes do procedimento. Monitoramento periódico da função cardíaca usando o *strain* longitudinal global ou a fração de ejeção ventricular esquerda por ecocardiografia e biomarcadores séricos é recomendado para detectar alterações precoces no status cardíaco antes do desenvolvimento de complicações cardíacas irreversíveis.[8] Os benefícios clínicos do uso profilático de betabloqueadores ou inibidores de enzima conversora de angiotensina na prevenção da cardiotoxicidade do TCTH não foram totalmente estabelecidos.

Em resumo, pacientes candidatos ao TCTH devem ser avaliados previamente por um cardio-oncologista ou um cardiologista especialista, ter o status cardiovascular e metabólico otimizado, e ser acompanhado durante os vários estágios do transplante, bem como em médio e longo prazo.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Luz KRM, Cortizo B, Moreira MCR.

### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

## Referências

1. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide Cardiotoxicity in Bone Marrow Transplantation: A Prospective Evaluation of New Dosing Regimens. J Clin Oncol. 1991;9(7):1215-23. doi: 10.1200/JCO.1991.9.7.1215.
2. Lin CJ, Vader JM, Slade M, DiPersio JF, Westervelt P, Romee R. Cardiomyopathy in Patients after Posttransplant Cyclophosphamide-Based Hematopoietic Cell Transplantation. Cancer. 2017;123(10):1800-9. doi: 10.1002/cncr.30534.
3. Hatzimichael E, Tuthill M. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Stem Cells Cloning. 2010;3:105-17. doi: 10.2147/SCCAA.S6815.
4. Keung YK, Lau S, Elkayam U, Chen SC, Douer D. Cardiac Arrhythmia after Infusion of Cryopreserved Stem Cells. Bone Marrow Transplant. 1994;14(3):363-7.
5. Armenian SH, Chemaitilly W, Chen M, Chow EJ, Duncan CN, Jones LW, et al. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Cardiovascular Disease and Associated Risk Factors Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(2):201-10. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.08.019.
6. Lee CJ, Savani BN, Mohty M, Labopin M, Ruggeri A, Schmid C, et al. Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Acute Myeloid Leukemia: A Position Statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica. 2017;102(11):1810-22. doi: 10.3324/haematol.2017.176107.
7. Tichelli A, Bhatia S, Socié G. Cardiac and Cardiovascular Consequences after Haematopoietic Stem Cell Transplantation. Br J Haematol. 2008;142(1):11-26. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07165.x.
8. Horacek JM, Pudil R, Tichy M, Jebavy L, Zak P, Slovacek L, et al. Biochemical Markers and Assessment of Cardiotoxicity During Preparative Regimen and Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Leukemia. Exp Oncol. 2007;29(3):243-7.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons